

MAURÍCIO SILVEIRA MOSNA

CM 450

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA CONGESTIVA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal De Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2001

MAURÍCIO SILVEIRA MOSNA

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA CONGESTIVA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal De Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2001

Mosna, M.S.

Marcadores Inflamatórios na Insuficiência Cardíaca Congestiva.
Florianópolis, 2001.

27 p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina – UFSC.

1. Insuficiência cardíaca 2. Citocinas 3. Inflamação

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai , Aldemiro Affonso Mosna, e à minha mãe , Lindalva Silveira Mosna pelo apoio e conforto nas horas difíceis que ocorreram durante a elaboração deste trabalho.

Ao orientador, Prof. Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho, por ajudar sempre que solicitado, por corrigir os erros por mim cometidos e por me dar a oportunidade de ter realizado este trabalho sob sua orientação.

Ao Dr. Fábio Rech da Costa, médico residente do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina , por ajudar na seleção dos pacientes e na coleta de dados.

Ao meu colega e amigo , Eduardo Nobuyuki Usuy Júnior, pela colaboração e ajuda na elaboração deste trabalho.

ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO.....	01
2.OBJETIVOS.....	06
3.MÉTODO.....	07
3.1.PROCEDIMENTOS.....	08
4.RESULTADOS.....	11
5.DISSCUSSÃO.....	20
6.CONCLUSÃO.....	24
7.REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição na qual o coração é incapaz de bombear sangue suficiente, com pressões de enchimento normais, para atender às necessidades metabólicas do corpo [1]. Podemos também definir a IC como uma síndrome hemodinâmica caracterizada pela redução da tolerância ao exercício em consequência do deficiente aporte de sangue para os tecidos.

A combinação de insuficiência ventricular esquerda e direita (biventricular), com as pressões de enchimento elevadas de ambos os ventrículos causando hipertensão venosa pulmonar e sistêmica, resulta na síndrome conhecida como “insuficiência cardíaca congestiva”. Esse termo compreende redução da tolerância aos esforços, dispnéia, distensão das veias do pescoço, ingurgitação hepática e edema periférico [1] .

Pode-se observar três achados distintos em corações com disfunção ventricular. Em primeiro lugar, encontram-se os aspectos relacionados à doença que originou a lesão estrutural inicial. Em segundo lugar, estão as alterações estruturais encontradas no coração com insuficiência que dependem mais de processos adaptativos, hemodinâmicos e neuro-humorais e de processos cicatriciais, elementos anatômicos que correspondem à resposta comum do órgão aos vários tipos de agentes agressores etiológicos das doenças que acometem o coração, ao conjunto dessas modificações chamamos remodelação cardíaca ou ventricular. Em terceiro lugar, estão as alterações estruturais desencadeadas pela IC nos outros órgãos do corpo que não o coração [2].

Os mecanismos reativos desencadeados pela injúria miocárdica são três: 1) ativação hemodinâmica: o insulto cardíaco pode acarretar queda do volume ejetado e, conseqüentemente, aumento do volume diastólico final promovendo

elevação da tensão parietal diastólica ventricular e aumento da área de exposição entre as proteínas do complexo contrátil actina e miosina; 2) ativação do sistema neuro-humoral miocárdico e/ou sistêmico; 3) remodelação miocárdica [3].

Clinicamente, a IC se manifesta com dispnéia aos esforços, que progride para a dispnéia em repouso nos casos mais avançados. Além disso, há retenção de líquidos e edema, devido à ativação de sistemas neuro-humorais compensadores. Do ponto de vista hemodinâmico duas características se sobressaem: a) aumento da resistência vascular periférica (pelo aumento de substâncias vasoconstritoras circulantes e pelo aumento da atividade do sistema nervoso autônomo simpático) e, b) retenção de sódio e água pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A IC é reconhecida como o maior e mais crescente problema de saúde pública nos países desenvolvidos com população em processo de envelhecimento [4].

A prevalência de casos de IC identificados clinicamente é estimada em 3-20 casos por 1000 habitantes, mas cresce para 100 casos por 1000 habitantes na população acima de 65 anos [5].

A incidência é de 0.1-0.2%, entretanto a cada década de faixa etária essa taxa dobra, chegando a 2-3% em pacientes acima de 85 anos [5].

O custo de tratamento para a década de 90 foi estimado em 1-2% do total de gastos com atendimentos em saúde. A taxa de mortalidade é de aproximadamente 60% em 5 anos após o diagnóstico [5].

Nos Estados Unidos da América do Norte a prevalência da IC é de 4,8 milhões de pessoas, a incidência é de 400.000 a 700.000 casos/ano [6]. As hospitalizações por ano em torno de 1 milhão. Trata-se da causa mais comum de hospitalização em pessoas acima de 65 anos e a mortalidade é de cerca de 300.000 óbitos/ano. Os custos anuais de tratamento giram em torno dos US\$ 40 bilhões.

No Brasil, segundo dados do DATASUS, do Ministério da Saúde, existem anualmente 2.000.000 de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e aproximadamente 240.000 novos casos por ano [6].

Apesar dos avanços terapêuticos na abordagem da IC nas últimas décadas, a mortalidade ainda permanece alta (de 25 a 40% nos cinco anos após o diagnóstico inicial), comparável à mortalidade da maioria das neoplasias malignas.

A ICC pode ter inúmeras causas. Nos países desenvolvidos, a doença arterial coronariana, resultando em infarto do miocárdio e perda funcional do músculo cardíaco (miocardiopatia isquêmica) é a causa mais comum. (Outras causas são: miocardiopatia alcoólica, miocardite viral, miocardiopatia idiopática. Entre várias outras causas mais raras, podemos citar as doenças infiltrativas (hemocromatose, sarcoidose, amiloidose, etc), outros agentes infecciosos, desordens metabólicas, cardiotoxinas e toxicidade por drogas).

A hipertensão arterial sistêmica não pode deixar de ser lembrada como uma das causas mais comuns, assim como as doenças valvulares. Por outro lado a estenose aórtica, apesar de comum, é uma causa reversível [4].

Os sinais e sintomas da IC dependem do ventrículo insuficiente, da gravidade e da duração da falência cardíaca. O quadro clínico na insuficiência ventricular esquerda é dominado por manifestações de congestão e edema pulmonares, enquanto a insuficiência ventricular direita é dominada por sinais de congestão venosa sistêmica e de edema periférico. Fraqueza, cansaço e intolerância aos esforços são comuns, tanto na insuficiência ventricular direita ou esquerda quanto na insuficiência biventricular [1].

Geralmente, o primeiro sintoma a aparecer é a dispnéia progressiva, seguida de ortopnéia e dispnéia paroxística noturna. Comumente encontramos tosse não-produtiva e noctúria. Dor em hipocôndrio direito pela distensão da cápsula

hepática, anorexia, náuseas e edema, são decorrentes da insuficiência cardíaca direita [4].

Nos estados mais severos, o paciente pode apresentar dispnéia aos mínimos esforços, caquexia, cianose, taquicardia, hipotensão arterial e diminuição do pulso periférico [4].

O conhecimento fisiopatológico sobre a IC avançou muito nos últimos anos. O papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso autônomo simpático foi desvendado e produziu avanços importantes no tratamento desta síndrome. Porém, ainda existem mecanismos compensadores ativados que seguem diminuindo a reserva funcional cardíaca apesar das intervenções disponíveis.

O envolvimento do sistema imunológico na fisiopatogênese da IC é uma teoria nova e se baseia no achado de níveis elevados de citocinas no soro de portadores de IC de grau avançado, em especial naqueles com caquexia [22]. As citocinas são produzidas por células do sistema imunológico (linfócitos T e B e macrófagos, principalmente) e são moduladores do sistema imunológico participando dos processos de ativação/desativação de cascatas inflamatórias. Elas são marcadores inflamatórios muito sensíveis e seu papel na IC ainda precisa ser mais bem estudado [23].

Existem determinadas citocinas que se elevam, à medida que a IC evolui, ou seja, nas classes funcionais III e IV (NYHA) [7,11].

Recentes trabalhos mostram que várias citocinas se mostram elevadas no soro de pacientes com IC de grau moderado a severo. Dentre elas citamos: o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa) [9,15,18], a Interleucina-1 (IL-1), a Interleucina-6 (IL-6) [13,14,19] e a Interleucina-10 (IL-10). Ao mesmo tempo, marcadores inflamatórios inespecíficos como a Proteína C reativa e Neopterin (liberada na ativação dos macrófagos) encontram-se aumentadas no soro de

pacientes com IC. Da mesma forma, as moléculas de adesão leucocitária [12], são encontradas em níveis elevados na síndrome da IC.

As citocinas funcionam como marcadores de atividade inflamatória na IC e podem ter relação causal com a severidade da doença [10]. Estudos apontam para uma associação entre o TNF-alfa e a caquexia terminal da IC [18]. Alguns autores, porém, não conseguiram reproduzir estes achados. [15,17].

A IL-6 está presente em níveis elevados no soro de pacientes com IC, e se associa com graus de maior severidade da IC [13,19].

Quando se trata a IC e se mantém uma estabilidade em classes funcionais leve e moderada (NYHA), as citocinas não apresentam uma associação com a atividade ou prognóstico da doença [18].

Acredita-se que, com o conhecimento do verdadeiro papel desses marcadores inflamatórios na IC, novas intervenções terapêuticas possam ser desenvolvidas para o seu tratamento, melhorando, assim, o prognóstico e a qualidade de vida dos seus portadores [16,20,28].

2. OBJETIVOS

GERAL

- Investigar a presença de marcadores inflamatórios selecionados na síndrome da Insuficiência Cardíaca.

ESPECÍFICOS

- Medir concentração sérica de Citocinas selecionadas (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-10 e IFN-gama) e da Neopterina em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca de grau moderado a severo (classe funcional III e IV, segundo a NYHA) e compará-los a controles sãos.

3. MÉTODO

Os participantes do estudo eram pacientes internados ou em acompanhamento ambulatorial no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina da Secretaria de Estado da Saúde de SC (São José, SC) com diagnóstico de IC de qualquer etiologia em classes funcionais III e IV da NYHA (dispnéia aos pequenos esforços e/ou em repouso). Estes pacientes foram convidados a participar do estudo. O protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa daquela Unidade Hospitalar. Os pacientes eram convidados a participar e, em caso afirmativo, assinavam um termo de consentimento informado e eram incluídos no estudo.

Os controles selecionados são pacientes sem cardiopatia clínica internados no mesmo hospital ou provenientes do ambulatório. Os controles foram pareados por idade (± 5 anos) e sexo com os pacientes participantes do estudo.

A amostra total foi de 17 pacientes estudados e 17 controles, estudados entre dezembro de 1999 e junho de 2000.

Critérios de inclusão: Homens e mulheres, maiores de 18 anos, sintomáticos há pelo menos 6 meses. O diagnóstico foi baseado na história clínica, exame físico e exames complementares. História de doença cardíaca e intolerância progressiva ao exercício físico, com dispnéia aos pequenos esforços e/ou em repouso, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna e edema periférico de estase caracterizam clinicamente a IC. Além disso, como método objetivo de classificação foi utilizado o teste de 6 minutos de caminhada [21]. Os pacientes incluídos no estudo tiveram distância de caminhada inferior a 500 metros. Outros exames complementares que demonstram aumento de área cardíaca

(radiografia do tórax com índice cárdio-torácico $>0,50$) e diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma bidimensional $<0,40$) e aumento das câmaras cardíacas (diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo >56 mm e sistólico final do ventrículo esquerdo >45 mm) complementaram os critérios de inclusão dos pacientes.

Critérios de exclusão: Pacientes portadores de insuficiência renal crônica (creatinina sérica $> 2,0$ mg/dl), hepatopatias crônicas (atividade de protrombina < 70 %), doença pulmonar crônica (enfisema pulmonar e bronquite crônica), diabetes mellitus tipo 1, infarto agudo do miocárdio recente (< 3 meses), doenças hematológicas, câncer, colagenoses, infecções ativas e doenças inflamatórias crônicas foram excluídos deste estudo.

3.1. PROCEDIMENTOS

3.1.1. Questionário

Foi realizada uma entrevista dirigida para aspectos relacionados à IC abordando características demográficas e sócio-econômicas do paciente, tempo de aparecimento dos sintomas, uso de medicações e aderência ao tratamento, internações por descompensação cardíaca, intervenções cirúrgicas, grau de limitação física e sua evolução.

3.1.2. Coleta e processamento do sangue

Após a entrevista e com o consentimento do paciente, foi retirada uma amostra de 10ml de sangue venoso periférico (veia cubital, de preferência) para análise dos marcadores inflamatórios, o mesmo procedimento foi utilizado para a coleta de sangue do grupo controle. Recomendou-se evitar ingestão de álcool, cafeína e atividade física nas 24 horas que precediam a coleta do sangue. A coleta foi feita com o paciente em decúbito dorsal em repouso há pelo menos 60 minutos. As amostras de sangue foram colocadas em tubos de ensaio Vacutainer® e à seguir centrifugadas a 10.000 rpm. O soro foi retirado e colocado em frascos para conservação e acondicionadas na temperatura -70°C.

3.1.3. Teste de 6 minutos de caminhada [21].

Após a coleta do sangue era realizado o teste de 6 minutos de caminhada. O teste foi realizado em todos os pacientes e controles. Eram colocadas duas cadeiras com distância de 20 metros entre elas, o paciente fazia o trajeto de ida e volta em linha reta, no máximo ritmo em que ele conseguisse suportar, durante 6 minutos. Caso o paciente apresentasse dispnéia, tontura ou qualquer outra intercorrência o teste era interrompido imediatamente.

3.1.4. Determinação da concentração sérica dos marcadores inflamatórios

Foram dosadas no soro as seguintes citocinas: Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Interferon gama (IFN- γ) e Neopterin, utilizando o método ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) em kits comerciais (Quantikine®, R &

D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) seguindo as orientações dos fabricantes. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Imunologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Análise dos dados: as variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t-Student para amostras independentes (casos *versus* controles). O pacote estatístico STATÍSTICA® foi utilizado na análise.

4. RESULTADOS

Foram analisados 17 pacientes, 12 homens e 5 mulheres, com idades entre 22 e 77 anos, conforme a Tabela I. Quatro deles faziam acompanhamento ambulatorial, oito estavam internados na enfermaria do Instituto de Cardiologia e cinco internados na Emergência do Hospital Regional de São José. Todos tinham diagnóstico há mais de 12 meses. A tabela II mostra a distribuição das etiologias da cardiopatia de base nos pacientes. Quanto à classificação clínica da ICC pela NYHA (New York Heart Association), dois foram classificados como grau IV, doze como grau III e 3 deles entre as classes III/IV, como mostrado na Tabela III. Como história pregressa, cinco relataram ter tido IAM (sendo que 3 tinham sofrido IAM há menos de 12 meses, e um foi submetido a revascularização miocárdica). Um paciente sofreu acidente vascular encefálico.

Tabela I – Distribuição para sexo e idade, média \pm DP dos pacientes.

Gênero	Número (%)
Masculino	12 (70,6%)
Feminino	5 (29,4%)
Idade média: 54,17 anos	
Desvio Padrão (idade): 15,61	

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

Tabela II – Distribuição das etiologias da cardiopatia de base nos pacientes.

Etiologia	Número (%)
Miocardiopatia Dilatada Idiopática	6 (32,3%)
Isquêmica	5 (29,4%)
Valvular	1 (5,9%)
Hipertensiva	3 (17,7%)
Alcoólica	3 (17,7%)

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

Tabela III -Distribuição por classe funcional no grupo de pacientes.

Classe	Número (%)
III	12 (70,6%)
III/IV	3 (17,7%)
IV	2 (23,5%)

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

Quanto aos fatores de risco, a distribuição é mostrada na Tabela IV Nove dos pacientes já haviam sido internados entre 1 e 5 vezes, cinco entre 5 e 10 vezes; e dois deles entre 10 e 20 vezes.

Tabela IV – Distribuição dos fatores de risco para doença coronariana entre os pacientes.

Fator de Risco	Número (%)
Hipertensão	6 (32,3%)
Dislipidemia	4 (23,6%)
Diabetes	2 (11,8%)
História familiar para doença coronariana	4 (23,5%)
Fumante	1 (5,9%)
Não fumante	10 (58,8%)
Ex-fumante	6 (32,3%)

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

Na anamnese todos relataram dispnéia de esforço, 11 mencionaram ortopnéia, 16 dispnéia paroxística noturna, 10 com astenia, oito dos pacientes referiram anorexia, sete noctúria, cinco relataram claudicação, oito deles com edema periférico de estase e 9 pacientes queixaram-se de tosse, de acordo com a Tabela V.

Tabela V– Distribuição dos sintomas no grupo de pacientes.

Sintomas	Número (%)
Dispnéia de esforço	17 (100%)
Ortopnéia	11 (64,7%)
DPN	16 (94,1%)
Astenia	10 (58,8%)
Anorexia	8 (47,1%)
Noctúria	7 (41,2%)
Claudicação	5 (29,4%)
Edema periférico de estase	8 (47,1%)
Tosse	9 (52,9%)

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

Ao Exame físico, o peso corporal variou entre 51,5 e 90 kilogramas, a altura entre 1,55m e 1,75m, a pressão arterial entre 70 / 40 mmHg e 160 / 110 mmHg,

a frequência cardíaca entre 68 e 135 batimentos por minuto. A distribuição está na Tabela VI.

Tabela VI– Distribuição dos sinais do exame físico entre os pacientes.

Sinais	Número (%)
Estertores crepitantes	12 (70,6%)
Edema Periférico	7 (41,2%)
Derrame pleural	2 (11,8%)
Ascite	2 (11,8%)
Turgência jugular	5 (29,4%)
Hepatomegalia	5 (29,4%)
B3 e/ou B4	13 (76,5%)
Insuficiência Aórtica	2 (11,8%)
Insuficiência Tricúspide	2 (11,8%)

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

O eletrocardiograma, feito em todos os pacientes, mostrou ritmo sinusal em nove pacientes, fibrilação atrial em cinco, bloqueio átrio-ventricular (I e II graus) em cinco pacientes e bloqueio de ramo esquerdo em quatro deles. Nenhum paciente apresentava bloqueio do ramo direito (Tabela VII).

Um ecocardiograma foi realizado em todos os pacientes, sendo que 3 pacientes tinham a fração de ejeção menor que 17% e 14 pacientes fração de ejeção entre 17 e 34%. O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo variou

entre 64 e 84 mm, e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo entre 55 e 77 mm, ilustrado na tabela VII.

No teste dos 6 minutos de caminhada, conforme a Tabela VII, todos caminharam menos de 450 metros, sendo que dois pacientes tiveram de interromper o teste nos primeiros 110 metros (menos de 4 minutos) devido à dispnéia.

Como mostrado na Tabela VII, a dosagem da creatinina sérica esteve elevada acima de 1,3 mg/dl em dois pacientes. A glicose esteve acima de 135 mg/dl em 4 pacientes. O tempo de ativação da protrombina (RNI) era superior a 2 em um paciente. O colesterol total era maior que 200 mg/dl em 3 pacientes. O HDL acima de 40 mg/dl em 2 pacientes e o LDL acima de 110 /dl em 3 pacientes. A dosagem de triglicerídeos esteve acima de 140 mg/dl em 4 pacientes.

Tabela VII – Resultado dos exames complementares principais no grupo de pacientes.

Eletrocardiograma		Número (%)
Ritmo sinusal		9 (52,9%)
Fibrilação atrial		5 (29,4%)
Bloqueio atrio ventricular		5 (29,4%)
Bloqueio de ramo esquerdo		4 (23,5%)
Ecocardiograma		Fração de Ejeção
	Menor que 20%	Entre 20% e 34%
	6 (32,3 %)	11 (64,7%)
Teste de 6 minutos		
Menos de 450 m.		17 (100%)
Interrompido por dispnéia		2 (11,8%)
Média: 285,23 metros		
Desvio Padrão: 110,49		
Creatinina sérica		
Acima de 1,3 mg/dl		2 (11,8%)
Glicose (mg/dl)		
Acima de 135 g/dl		4 (23,5%)
TAP* (RNI)		
Superior a 2		1 (5,9%)
Colesterol total		
Superior a 200 mg/dl		3 (17,7%)
HDL		
Superior a 40 mg/dl		2 (11,7%)
LDL		
Superior a 110 mg/dl		3 (17,7%)
TG		
Superior a 140 mg/dl		4 (23,5%)

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José -Dr. Homero de Miranda Gomes – São José- SC.

*TAP = Tempo de ativação da protrombina

Como medicação regular, 13 usavam diuréticos de alça, 6 com diuréticos poupadores de potássio, 8 usavam digitálicos, 12 faziam uso de inibidores da ECA, dois usavam beta-bloqueadores, 1 usava nitrato, 3 deles em uso de anti-agregantes plaquetários, somente 1 usava hipoglicemiantes orais, 2 com anti-coagulantes orais, 1 utilizava anti-inflamatório não-hormonal, 4 utilizavam anti-arrítmicos. (Tabela VIII).

Tabela VIII – Uso de medicamentos no grupo de pacientes.

Medicamentos	Número (%)
Diuréticos de Alça	13 (76,5%)
Poupadores de K +	6 (32,3%)
Digitálicos	8 (47,1%)
IECA*	12 (70,6%)
β-Bloqueadores	2 (11,8%)
Nitratos	1 (5,9%)
Antiagregante plaquetários	3 (17,7%)
Hipoglicemiantes orais	1 (5,9%)
Anticoagulantes orais	2 (11,8%)
AINes**	1 (5,9%)
Antiarrítmicos	4 (23,6%)

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

*IECA = Inibidores da enzima conversora de angiotensina.

** AINes – Antiinflamatórios não esteroidais.

Conforme a Tabela IX, foram coletados dados e amostras sanguíneas de 17 controles, pareados por sexo e idade (± 5 anos) para cada paciente incluído na pesquisa. Um dos controles tinha história remota de infarto agudo do miocárdio, quatro eram hipertensos controlados, quatro eram tabagistas e dois eram ex-fumantes. Todos os controles fizeram um percurso acima dos 500 metros no teste dos 6 minutos de caminhada, sendo que o teste não foi realizado em dois pacientes por dificuldade técnicas. Um dos controles fazia uso regular de beta-bloqueador.

Tabela IX – Grupo Controle – características gerais.

Sexo	
Masculino	12 (70,6%)
Feminino	5 (29,4%)
Idade Média: 55,11 anos	
Desvio padrão: 13,79	
Fatores de Risco	
IAM	1 (5,9%)
HAS controlada	4 (23,5%)
Fumante	4 (23,5%)
Ex-fumante	2 (11,8%)
Teste de Caminhada	
Acima de 500 metros	17 (100%)
Média: 562,26 metros	
Desvio Padrão: 21,36	

Fonte: Instituto de Cardiologia – Hospital Regional São José - Dr. Homero de Miranda Gomes – São José – SC.

A IL-1 não foi detectada nas amostras sanguíneas de nenhum paciente ou controle. O TNF-alfa foi dosado na média de 1,66 nos pacientes e não detectado nos controles. A dosagem de IL-6 foi em média 42,15 nos pacientes e 5,63 nos controles. Não foi detectado nenhum nível de IFN gama nos pacientes ou controles. A IL-10 foi dosada na média de 21,08 nos pacientes e 0,0 nos controles. A dosagem de neopterinina foi em média de 3,29 nos pacientes e 2,30 nos controles. Conforme mostrado na Tabela X.

Tabela X – Concentração das citocinas e neopterina no grupo de pacientes e controles

Substâncias	Pacientes	Controles
IL1	ND**	ND
TNF α	1,71; DP * (2,86)	ND
IL6	42,2; DP (110,24)	5,6; DP (14,81)
IFN δ	ND	ND
Neopterina	3,2; DP (4,13)	2,3; DP (3,13)
IL10	21,0; DP (47,18)	ND

Fonte: Laboratório de Imunologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina

*DP: Desvio Padrão.

**ND: Não detectável.

5. DISCUSSÃO

Encontramos no nosso estudo algumas diferenças nas concentrações de alguns marcadores inflamatórios entre os pacientes com IC e os controles. O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), foi o marcador de inflamação que se demonstrou a maior diferença de comportamento entre casos e controles. O TNF- α parece ter efeito na função miocárdica causando anormalidades tanto na sístole quanto na diástole, atuando como depressor da função contrátil do miocárdio, devido ao aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintetase que o TNF- α provoca no miocárdio [27]. Em nosso estudo ficou demonstrado que há uma elevação sérica do TNF- α nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) o que não aconteceu com o grupo controle, estando de acordo com a literatura existente [20]. O TNF- α está associado a outras condições patológicas, além da IC, incluindo caquexia, choque séptico devido à infecção por bactérias gram-negativas, doenças auto-imunes e meningococemia. A quantidade mínima de TNF- α detectada pelos kits comerciais é de 4,4 pg/ml.

A concentração sérica de interleucina-6 (IL-6), outro marcador inflamatório estudado, também se mostrou elevada, só que em menor número de pacientes que o TNF- α , sendo que houve também uma discreta elevação da concentração de IL-6 em dois pacientes do grupo controle. Recentes estudos mostram que a presença de IL-6 pode estar relacionada com disfunção miocárdica, anormalidades no endotélio vascular causando vasodilatação e perda de massa muscular no miocárdio. Além disso, a IL-6 tem um importante papel na hipertrofia ventricular e remodelamento da parede do ventrículo esquerdo além de provocar hipocontratilidade do ventrículo esquerdo [14].

Ainda assim considera-se que houve uma diferença de comportamento deste marcador inflamatório (IL-6) entre os pacientes com IC e o grupo controle, sendo a concentração de IL-6 que foi detectada, era encontrada em maior número de pacientes com IC e em maior nível sérico quando comparado aos controles. Esperava-se, porém, uma concentração sérica mais elevada de IL-6 nos pacientes com IC, conforme demonstrado na literatura [12].

A concentração mínima detectável pelos kits comerciais é de 0,70 pg/ml.

Não foi detectada em nosso estudo a presença de interferon gama (IFN- γ), em nenhuma amostra de sangue coletada tanto dos casos estudados quanto dos controles, não concordando com a literatura que constata a presença deste marcador de inflamação no sangue de pacientes com IC de grau moderado e severo principalmente relacionado a edema, em pacientes com algum grau de congestão pulmonar e/ou sistêmica, além de parecer estar relacionado à morte de cardiomiócitos em pacientes com doença cardíaca [25] e de liberação de radicais livres no tecido cardiovascular que causam depressão da contratilidade miocárdica [26].

Existem, porém, alguns trabalhos na literatura que não mostram alteração no perfil de IFN- γ em cardiomiócitos após estimulação antigênica. [24]

Não detectamos a presença de interleucina-1 alfa (IL-1 α) em nenhuma amostra de sangue coletada, tanto de casos quanto de controles. A literatura refere um aumento mais significativo de interleucina-1 beta (IL-1 β) que não dosamos neste estudo [8].

Com relação a neopterinina, esperávamos uma concentração sérica mais elevada nos pacientes com IC, o que não ocorreu em nosso estudo. Os níveis séricos detectados tanto nas amostras dos casos quanto dos controles não se mostraram significativamente diferentes, apesar de que a dosagem de neopterinina encontrada nos pacientes com IC foi maior que a dosagem encontrada nos

controles. A dosagem sérica esperada segundo o fabricante dos kits é inferior a 2,5 ng/ml, porém a dosagem encontrada, tanto nos pacientes quanto nos controles, foi superior a este valor.

Esperava-se também uma maior quantidade de amostras de sangue de pacientes com IC com presença de interleucina 10 (IL-10). A IL-10 é, ao contrário dos outros marcadores inflamatórios estudados, uma citocina antiinflamatória e seu efeito parece ser a neutralização do TNF- α [25] que é uma citocina pró-inflamatória. Em nosso estudo não se observou elevação sérica deste marcador de inflamação em nenhuma das amostras dos controles e, quando foi detectada (IL-10), a concentração encontrada nos pacientes com IC foi significativamente diferente entre as amostras. Não encontramos justificativa para níveis tão diferentes, uma vez que os pacientes estudados não tinham outras condições patológicas além de IC. De acordo com a literatura pesquisada, esperávamos um maior número de pacientes com IC com concentrações detectáveis de IL-10 [8]. Segundo o fabricante dos kits usados para a detecção das citocinas no soro, a dosagem sérica mínima detectável é de 3,8 pg/ml.

No início deste estudo planejavamos fazer um acompanhamento temporal da dosagem destes marcadores inflamatórios no soro de pacientes estudados com IC de grau moderado e severo. Porém não conseguimos alcançar este objetivo inicial devido a uma série de dificuldades.

A primeira dificuldade foi conseguir um número suficiente de pacientes que preenchessem os critérios de inclusão do estudo. Planejamos uma amostra de 30 pacientes e conseguimos incluir no protocolo do estudo somente 17 pacientes com IC de grau moderado e severo. Isto se deveu ao fato de que o prazo de validade dos kits comerciais utilizados para a medição da concentração sérica dos marcadores inflamatórios expirou antes de conseguirmos incluir os 30 pacientes que havíamos planejado inicialmente.

A avaliação do comportamento temporal dos marcadores inflamatórios não foi possível porque não possuíamos kits comerciais suficientes para analisarmos todas as amostras (casos e controles), além do prazo para a conclusão do estudo que, infelizmente, nos impossibilitou a realização do acompanhamento temporal da concentração sérica dos marcadores inflamatórios estudados.

6. CONCLUSÃO

Podemos concluir com este estudo, que há uma tendência de elevação de alguns marcadores inflamatórios no soro de pacientes com IC de grau moderado a severo quando comparado a um grupo controle, sem cardiopatia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith TW. Insuficiência Cardíaca. In: Gill GN, Kokko JP, Mandell GL, Ockner RK, Smith TW, editores. Cecil - Tratado de Medicina Interna 20^a edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 235-46.
2. Almeida EA. Aspectos Anatomopatológicos da disfunção ventricular. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – Insuficiência cardíaca 2000; Jan/fev.
3. Cicogna AC, Okoshi MP, Okoshi K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – Insuficiência Cardíaca. Jan/fev 2000.
4. Current Medical Diagnosis and Treatment. Cardiac Failure, 39th edition, chapter 10, p. 416-427.
5. Mc Murray JJ, Stewart S. Epidemiology, etiology and prognosis of heart failure. Heart 2000; 83 (5):
6. Nogueira PR, Nogueira CM, Nicolau JC. O ventrículo direito na insuficiência cardíaca congestiva. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – Insuficiência cardíaca. Jan/fev 2000.
7. Oral H, et al. Effects of amiodarone on tumor necrosis factor-alpha levels in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1999 Feb 1;83(3):388-91.
8. Aukrust P, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1999 Feb 1;83(3):376-82.
9. Nishio R, et al. Denopamine, a beta1-adrenergic agonist, prolongs survival in a murine model of congestive heart failure induced by viral myocarditis: suppression of tumor necrosis factor-alpha production in the heart. J Am Coll Cardiol. 1998 Sep;32(3):808-15.
10. Niebauer J, et al. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. J Am Coll Cardiol. 1998 Aug;32(2):393-7.
11. Aukrust P, et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. Circulation. 1998 Mar 31;97(12):1136-43.
12. Andreassen AK, et al. Levels of circulating adhesion molecules in congestive heart failure and after heart transplantation. Am J Cardiol. 1998 Mar 1;81(5):604-8.

13. Wagner DR, et al. Adenosine inhibits lipopolysaccharide-induced secretion of tumor necrosis factor-alpha in the failing human heart. *Circulation*.1998 Feb 17;97(6):521-4.
14. Tsutamoto T, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Feb;31(2):391-8.
15. MacGowan GA, et al. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 Apr 15;79(8):1128-31.
16. Goldstein DJ, et al. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg*. 1997 Apr;63(4):971-4.
17. Milani RV, et al. The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor-alpha in acute decompensated chronic heart failure without cachexia. *Chest*.1996 Oct;110(4):992-5.
18. Bergman MR, et al. Pharmacological modulation of myocardial tumor necrosis factor alpha production by phosphodiesterase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Oct;279(1):247-54.
19. Volpe M, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol*. 1994 Sep 1;74(5):468-73.
20. Levine B, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990 Jul 26;323(4):236-41.
21. Guyatt GH et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985, 132:919-923.
22. Fuchs D, Samsonov M, Tilz GP, et al. Stimulated cellular immune system in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 111-14
23. Matsumori A. (1996) Cytokines in myocarditis and cardiomyopathies. *Current Opinion in Cardiology*, 11, 302.
24. Boura P, Lefkos N, Boudonas G, Kountouras J, Zacharioudaki E, Efthimiadis AP, Tsapas G. Antigenic stimulation in T-cell cultures in cardiomyopathies: differences in cytokine profiles. *Eur J Immunogenetics* 1999; 26(4): 285-91.
25. Pulkki KJ. Cytokines and Cardiomyocyte Death [Special Section: Cardiovascular Homeostasis]. *Annals of Internal Medicine* 1997; 29(4): 339-43.
26. Samsonov M, et al .The activated immune system and the renin-angiotensin-aldosterone system in congestive heart failure. *Journal of Internal Medicine* 1998; 243(2): 93-8.

27. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105: 897-904.
28. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997; 95: 778-81.

NORMAS ADOPTADAS

1. Normatização dos trabalhos científicos do curso de graduação em medicina. Resolução no. 001 / 99 do colegiado do curso de graduação em medicina da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 1999.
2. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.
3. Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. J Pediatr 1997; 73: 213-24.

RESUMO

Sabe-se hoje, que as citocinas inflamatórias podem ter relação com a severidade e o prognóstico da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de grau moderado a severo. Este estudo teve como objetivo verificar a presença destes marcadores inflamatórios na ICC e comparar estes resultados a um grupo controle, sem cardiopatia. Foram selecionados 17 pacientes e 17 controles dos quais foram dosadas IL-1 α , TNF α , IL-6, IFN γ , IL-10 e Neopterina. Os pacientes foram selecionados após a aplicação de um questionário com os critérios de inclusão do estudo. Retirou-se então uma amostra de 10 ml de sangue periférico que foi armazenado a -70°C e posteriormente utilizado para a dosagem sérica dos marcadores inflamatórios. Os pacientes tinham entre 22 e 77 anos de idade, de ambos os sexos, com ICC classe funcional III e IV segundo a NYHA. TNF α mostrou-se com níveis séricos elevados em 7 dos 17 pacientes estudados com ICC e em nenhum dos controles. IL-6 mostrou-se elevada em 5 pacientes com ICC e em 3 controles, sendo que o nível detectado nos pacientes com ICC foi superior ao dos controles. Neopterina foi detectada em 7 pacientes com ICC e também em 7 controles sendo que o nível séricos encontrado nos pacientes foi superior àquele encontrado nos controles. Não foram detectados níveis séricos de IL-1 α nem de IFN γ , tanto nas amostras de pacientes com ICC quanto nos controles. Foram ainda detectadas amostras detectáveis de IL-10 em 2 pacientes com ICC e em nenhum dos controles. Podemos concluir com este estudo que existe uma tendência de elevação sérica de alguns marcadores de inflamação em pacientes com ICC de grau moderado e severo.

SUMMARY

It is known today, that the inflammatory cytokines can have relationship with the severity and the prognostic of moderate to severe congestive heart failure (CHF). This study had as objective verifies the presence of these inflammatory markers in CHF and to compare these results to a control group, without cardiopathy. Were selected 17 patients and 17 controls of the which were dosed IL-1a, TNFa, IL-6, IFNg, IL-10 and Neopterin. The patients were selected after the application of a questionnaire with the criteria of inclusion of the study. It left a sample of 10 ml of outlying blood that was stored to -70°C then and later used for the plasmatic dosage of the inflammatory markers. The patients had between 22 and 77 years of age, of both sexes, with CHF functional class III and IV according to NYHA. TNF showed with high plasmatic levels in 7 of the 17 patients studied with CHF and in none of the controls. IL-6 it was shown high in 5 patient with CHF and in 3 controls, and the levels detected in the patients with CHF was superior to the of the controls. Neopterin was detected in 7 patient with CHF and also in 7 controls and the plasmatic levels found in the patients was superior the that found in the controls. Plasmatic levels were not detected of IL-1a nor of IFNg, so much in the patients' samples with CHF as in the controls. They were still detected samples of IL-10 in 2 patient with CHF and in none of the controls. We can conclude with this study that there is a tendency of plasmatic elevation of some inflammation markers in patients with CHF of moderate and severe degree.

ANEXO

**TCC
UFSC
CM
0450**

Ex.1

N.º Cham. TCC UFSC CM 0450
Autor: Mosna, Maurício Si
Título: Marcadores inflamatórios na insu



972809613

Ac. 253599

Ex.1 UFSC BSCCSM

Pesquisa: Marcadores Inflamatórios na Insuficiência Cardíaca Congestiva

Questionário Coleta de Dados

Nome: _____

End. _____

Sexo: _____ Fones para contato: _____

Leito: _____ Prontuário nº: _____ Data de nascimento: _____

Data de Internação: _____ Data da entrevista: _____ Data da alta: _____

Diagnóstico de ICC feito há: 0-6 meses ☐ 7-12 meses ☐ > 12 meses ☐

Etiologia: Miocardiopatia Dilatada Idiopática ☐ Isquêmica ☐ Diabética ☐ Valvular ☐
Hipertensiva ☐ Alcoólica ☐ Pós-miocardite ☐ D.Chagas ☐ Periparto ☐ Outras ☐

Classe funcional da ICC: _____

Sintomático há quanto tempo? _____ meses

História progressa: IAM ☐ Há quanto tempo? _____ RM (CABG ou PTCA) ☐ AVC ☐
Há quanto tempo? _____ Doença febril nas últimas 4 semanas ☐

Fatores de Risco: Hipertensão ☐ Dislipidemia ☐ Etilista ☐ Ex-etilista ☐ Diabetes ☐ HGO ☐ HF ☐
Tabagismo: Nunca ☐ Ex-fumante ☐ Se fumante, nº cigarros/dia _____

Número de Internações prévias por IC: _____

Internação Atual

Data da Internação: _____ Início dos sintomas: _____ Data da Alta: _____

Sintomas atuais: Dispnéia de esforço ☐ Ortopnéia ☐ DPN ☐ Astenia ☐ Angina ☐ Anorexia ☐ Noctúria ☐
Claudicação ☐ Edema periférico de estase ☐ Tosse ☐

Exame Físico: Peso _____ kg Altura _____ cm PA: ____/____ mmHg FC: _____ bpm
Estertores crepitantes ☐ Edema Periférico ☐ Derrame pleural ☐ Ascite ☐
Turgência jugular ☐ Hepatomegalia ☐ B3 e/ou B4 ☐ IMi ☐ IAo ☐ EAo ☐ EMi ☐
Insuf.Tricúspide ☐ Outros _____

Exames Complementares: ECG: Sinusal ☐ FA ☐ BAV ☐ BRE ☐ BRD ☐

Fração de Ejeção: _____ DDVE _____ DSVE _____

Resultado do teste de 6 minutos de caminhada: _____ metros

Interrompido aos _____ min, com _____ metros, por _____

Creatinina sérica _____ mg/dL Glicose _____ mg/dL TAP (RNI) _____

Colesterol total _____ mg% HDL _____ mg% LDL _____ TG _____ mg%

Tratamentos atuais (dose diária)

Drogas		Antes da Int.	Durante a Int.	Alta
Tiazídicos				
Diuréticos de Alça				
Poupadores de K ⁺				
Digitálicos				
IECA				
β-Bloqueadores				
Nitratos				
Anti-agregante plaquetários				
Hipoglicemiantes Orais				
Anti-coagulantes orais				
Insulina				
Inibidores da ATII				
AINEs				
Corticóides				
Antibióticos				
Anti-arrítmicos				
Drogas Vasoativas				

Follow-up de 3 meses: Óbito ☐ Internação ☐ (quantas? ____) AVC ☐ Drogas em uso regular _____

Dosagem laboratorial

	Internação	Alta	3 meses
TNF			
IL1			
IL6			
IL10			
IFγ			
PCR			
Neopterinina			

Alta Hospitalar: Peso: ____ Kg Classe Funcional: ____ NYHA Melhora Clínica: Sim ☐ Não ☐

Pesquisa: Marcadores Inflamatórios na Insuficiência Cardíaca Congestiva

Termo de Consentimento

Eu concordo em participar do estudo Marcadores Inflamatórios Na Insuficiência Cardíaca, um estudo que visa verificar a dosagem de substâncias chamadas citocinas, que medem o grau de atividade inflamatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Eu entendo que irei responder um rápido questionário sobre meu histórico médico passado e atual, certos fatores de estilo de vida (trabalho, educação, vida familiar), hábitos alimentares, álcool, tabagismo e medicações em uso. Após o questionário será feito um exame físico completo e então será retirada uma pequena amostra de sangue que irá para o laboratório para que se possa se fazer a análise das citocinas. Serão retiradas mais duas amostras de sangue, uma na ocasião da alta hospitalar e outra depois de três meses da alta hospitalar. O único desconforto sentido se refere à picada da agulha para a coleta do sangue e o efeito adverso mais comum é equimose ao redor da veia onde o sangue foi coletado. Recomenda-se a suspensão por 12 horas das medicações em uso antes da coleta do sangue, além disso álcool, cafeína e atividade física deverão ser evitadas nas 24 horas que precederem a coleta de sangue. A coleta será feita com o paciente na cama em repouso há pelo menos 60 minutos.

Eu entendo que a minha participação neste estudo é inteiramente voluntária. Todas as informações reunidas neste estudo são estritamente confidenciais e serão utilizadas apenas pelos investigadores do estudo Marcadores Inflamatórios Na Insuficiência Cardíaca, para estudar os efeitos das citocinas nos pacientes com insuficiência cardíaca. Estas informações não serão usadas para gerar proveitos. Não serei identificado em nenhum relatório publicado. Estou livre para recusar-me a participar ou retirar-me do estudo a qualquer momento, sem colocar em risco meus cuidados futuros ou a minha participação no estudo. Se eu tiver qualquer dúvida, eu poderei contatar: Maurício Silveira Mosna ou Eduardo N. Usuy Jr., ou ainda, o professor Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho, que podem ser encontrados no Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina.

Iniciais do paciente: _____

Data: ____/____/____
Dia / mês / ano

Pesquisa: Marcadores Inflamatórios na Insuficiência Cardíaca Congestiva

AUTORIZAÇÃO para estudo Marcadores Inflamatórios na Insuficiência Cardíaca Congestiva

Eu concordo em participar do estudo Marcadores Inflamatórios na Insuficiência Cardíaca Congestiva e recebi uma cópia deste termo.

Sobrenome e primeiro nome do paciente ou voluntário: _____

Assinatura do Paciente

Data

Assinatura da testemunha

Data

DECLARAÇÃO DOS INVESTIGADORES

Foi explicado cuidadosamente ao paciente a natureza do projeto de pesquisa acima. Certificamos que a pessoa que está assinando este termo de consentimento informado entendeu claramente a natureza, necessidades, benefícios e riscos envolvendo sua participação e que sua assinatura é legalmente válida. Um problema médico ou uma barreira no idioma ou educacional não impediram seu entendimento.

Assinatura do investigador

Data

Assinatura do investigador

Data

Assinatura do investigador

Data

Iniciais do Paciente: _____

Data: ____/____/____